



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – FACES**  
**GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

**AMANDA DE CASTRO HABKA**

**A RELAÇÃO DA VITAMINA D COM AS DOENÇAS  
AUTOIMUNES.**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado em forma de artigo  
como requisitado na graduação  
em Biomedicina no Centro  
Universitário de Brasília –  
UniCEUB, sob orientação da  
Professora Dra. Kelly Cristina  
Rodrigues Simi.

**BRASÍLIA – DF**  
**2017**

# A RELAÇÃO DA VITAMINA D COM AS DOENÇAS AUTOIMUNES

Amanda HABKA<sup>1</sup>; Kelly SIMI<sup>2</sup>

## RESUMO

As doenças autoimunes são síndromes clínicas diferentes, tendo em comum várias alterações na resposta imune padrão, o que acaba resultando na perda da tolerância para constituintes do próprio corpo. Apesar da etiopatogênese das doenças não estar claramente estabelecida, há alguns fatores que parecem aumentar o risco para os seus desenvolvimentos: polimorfismos em centenas de genes, infecções por determinados microrganismos, hormônios sexuais, composição da microbiota intestinal e deficiência de vitamina D são alguns dos principais fatores. Dentre os fatores citados, a vitamina D provavelmente é o único fator que se relaciona com todos os outros fatores. Talvez por isso muitos pesquisadores que investigam a etiopatogênese de ocorrências autoimunes estão focando na relação com essa substância. Apesar disso, fora do meio científico, essa informação é pouco difundida, sendo associada à vitamina D apenas a sua função na homeostasia do cálcio. Tendo isso em vista, o objetivo deste trabalho, através de uma revisão narrativa da literatura, foi evidenciar essa relação, tendo em foco o metabolismo da vitamina D para além das suas ações calcêmicas; a influência da vitamina D na microbiota intestinal e no sistema imune; e sua relação com determinados polimorfismos encontrados em pacientes com doenças autoimunes.

Palavras-chave: autoimunidade, 25(OH)D, fatores de risco, polimorfismos, microbiota intestinal.

## THE ASSOCIATION BETWEEN VITAMIN D AND AUTOIMMUNE DISEASE

### ABSTRACT

The autoimmune diseases are different clinic syndromes with common alterations in the immune response pattern, which result in the tolerance loss of self-constituents. Although the etiopathogenesis of the diseases isn't clearly established, there some factors that seem to increase the risks to their development: polymorphisms in hundreds of genes, infections by determined microorganisms, sexual hormones, the composition of the intestinal microbiota and vitamin D deficiency are some of the main factors. Among the mentioned factors, the vitamin D is probably the only factor that relate to all others. Maybe that is why so much researchers are focusing in the association with this substance. Despite it all, out of the scientific ambient this information is still little spread, being associated to vitamin D only its function in the homeostasis of calcium. In this context, the aim of this work, through a narrative review of the literature, was to highlight this association, focusing on the metabolism of vitamin D beyond of its calcemic actions; the influence of the vitamin D in the intestinal microbiota and the immune system; and its association with determined polymorphisms found in patients with autoimmune diseases.

Keywords: autoimmunity, 25(OH)D, polymorphisms and intestinal microbiota.

<sup>1</sup>Estudante de Biomedicina, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde do Centro Universitário de Brasília UniCEUB – [amanda\\_ch\\_6@hotmail.com](mailto:amanda_ch_6@hotmail.com)

<sup>2</sup>Professora do curso de Biomedicina, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde do Centro Universitário de Brasília UniCEUB - [kellyinstitucional@gmail.com](mailto:kellyinstitucional@gmail.com)

## 1. Introdução

As doenças autoimunes são síndromes clínicas diferentes, tendo em comum várias alterações na resposta imune padrão, o que acaba resultando na perda da tolerância para constituintes do próprio corpo. As manifestações clínicas e evolução dessas doenças normalmente apresentam-se como uma inflamação do tecido relacionado com subsequente disfunção do órgão. Na maioria dos casos, apesar de intensa investigação, a etiopatogênese dos antígenos permanece indefinida (LEE; KAVANAUGH, 2006).

A incidência das doenças autoimunes aumentou proporcionalmente a obtenção de novos hábitos nas sociedades ocidentais: mudanças na alimentação, no uso de antibióticos, antissépticos e novos remédios e menor exposição solar coincidem com maiores níveis de incidência das enfermidades (CLARK; MACH, 2016). As mulheres são desproporcionalmente mais afetadas que os homens, de forma que as doenças autoimunes estão dentre as principais causas de morte desse grupo, tendo em vista que para a maioria das doenças não há cura, apenas tratamento dos sintomas (ANAYA, 2010).

Apesar da etiopatogênese das doenças não estar claramente estabelecida, há alguns fatores que parecem aumentar o risco para os seus desenvolvimentos: polimorfismos em centenas de genes, infecções por determinados microrganismos, hormônios sexuais, composição da microbiota intestinal e deficiência de vitamina D são alguns dos principais fatores (ANAYA et al. 2016). É importante ressaltar que mesmo com as associações genéticas para cada doença autoimune, muito não é completamente entendido: estudos com gêmeos monozigóticos mostraram que a concordância entre a ocorrência das doenças nos dois é apenas de 57% (WANDSTRAT; WAKELAND, 2001). Portanto, pode-se dizer que os genes envolvidos não operam sozinhos, mas são influenciados pela ação dos outros fatores, de forma que o grau de risco de um fator é influenciado pela presença ou falta de outro (ANAYA et al. 2016).

Dentre os fatores citados, a vitamina D provavelmente é o único fator que se relaciona com todos os outros fatores. (CLARK; MACH, 2016). Talvez por isso muitos pesquisadores que investigam a etiopatogênese de ocorrências autoimunes estão focando na relação com essa substância. Apesar disso, fora do meio científico, essa informação é pouco difundida, sendo associada à

vitamina D apenas a sua função na homeostasia do cálcio. Apesar de não estar claro todo o mecanismo pelo qual a vitamina D funciona como fator de risco para as doenças autoimunes, está claro que existe uma forte relação (ALTIERI et al. 2017).

Inicialmente, essa relação era meramente especulativa: falava-se sobre uma flutuação sazonal dos níveis de vitamina D, coincidindo com uma flutuação de formas mais severas de esclerose múltipla no inverno e mais brandas no verão no hemisfério norte, quando há menor e maior incidência de sol respectivamente (CANTORNA; MAHON, 2004). Posteriormente diversos estudos começaram a constatar a capacidade da deficiência da vitamina D influenciar a prevalência de algumas doenças autoimunes, como diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), esclerose múltipla (EM), artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), psoríase e doença de Crohn. No entanto, cada uma dessas doenças apresenta particularidades nos mecanismos que levam a sua manifestação, podendo sua relação com a vitamina D ser mais intensa ou mais branda (ARNSON et al. 2007; HOLICK, 2004; KAMEN et al. 2006).

No desenvolvimento deste trabalho, será mostrado que a vitamina D pode influenciar as doenças autoimunes de diversas formas. Isso acontece primeiramente porque o sistema endocrinológico da vitamina D abrange uma complexa cascata de reações enzimáticas, juntamente ao VDR (receptor nuclear para vitamina D) e à sua proteína carreadora (DBP). Além disso, por funcionar como fator de transcrição para diversos genes, afeta cerca de 3% do genoma humano, o que se configura como “elementos responsivos à vitamina D (VDRE)”. Por fim, polimorfismos presentes em quaisquer parte do sistema endocrinológico da vitamina D podem levar a uma alteração da ação normal da vitamina, assim como polimorfismos nos elementos responsivos. Dessa forma, conclui-se que a relação com as doenças autoimunes é muito mais complexa do que se poderia imaginar (ALTIERI et al. 2017).

Tendo isso em vista, o objetivo deste trabalho é evidenciar essa relação, tendo em foco o metabolismo da vitamina D para além das suas ações calcêmicas; a influência da vitamina D na microbiota intestinal e no sistema imune; e sua relação com determinados polimorfismos encontrados em pacientes com doenças autoimunes.

## **2. Metodologia**

Foi feita uma revisão narrativa da literatura mediante busca nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Acadêmico, SciELO e PubMed, utilizando os termos “vitamina D e doenças autoimunes”, “vitamina D e a microbiota intestinal”, “hipótese da higiene” e “vitamina D e polimorfismos” em português e inglês. Uma revisão narrativa consiste em analisar amplamente publicações, com o intuito de discutir e descrever um tema através de uma visão teórica ou contextual (ROTHER, 2007). Para isso, foram utilizados artigos publicados entre 2000 a 2017. A utilização de artigos mais antigos se justifica por estes exporem melhor o início de pesquisas que começaram a relacionar a vitamina D com o sistema imunológico e as doenças autoimunes, além de apresentarem conceitos fundamentais para o entendimento do trabalho.

## **3. Desenvolvimento**

### **3.1 Metabolismo da vitamina D**

O metabolismo da vitamina D engloba um conjunto de substâncias secosteroides derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DHC), que estão interligadas por transformações fotolíticas e enzimáticas que ocorrem em tecidos distintos. Dentro desse amplo grupo incluem-se tanto a forma ativa (1 $\alpha$ -25-diidroxi-vitamina D ou calcitriol), assim como seus antecedentes (dentre eles a vitamina D<sub>2</sub> ou ergosterol, a 25-hidroxivitamina D ou calcidiol e a vitamina D<sub>3</sub> ou colecalciferol), além de seus produtos de inativação. Também fazem parte do sistema endocrinológico da vitamina D o seu receptor (VDR), sua proteína carreadora (DBP) e as várias enzimas pertencentes ao citocromo P450 que fazem parte das transformações moleculares (CASTRO, 2011).

Inicialmente relaciona-se à vitamina D a função de fundamental mediador do metabolismo osteomineral, principalmente em relação ao cálcio. No entanto, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D está também relacionada a diversos outros aspectos celulares, como a produção de peptídeos antimicrobianos por células imunitárias de mamíferos (HEWISON, 2010), produção de interleucinas pró-inflamatórias (CANTORNA; MAHON, 2005), modulação da pressão arterial (LI et al. 2004) e

ação antioncogênica (FELDMAN et al. 2014). A consequência da atuação da vitamina D em diversos tecidos pode ser observada através de pesquisas moleculares de microarranjos e análise *in silico*, os quais evidenciam que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D possui mais de 700 genes-alvos potenciais, equivalendo a aproximadamente 3% do genoma humano (WANG et al. 2005).

Na espécie humana, somente cerca de 15% da vitamina D vem da dieta, sendo as mais importantes fontes o ergosterol (D2), de origem vegetal, e o colecalciferol (D3), de origem animal. Os restantes 75% são produzidos de forma endógena. Há dados que indicam que a forma D2 apresenta apenas metade do potencial biológico da D3 para originar a 25(OH)D, apesar de existirem controvérsias (HOLICK, 2008).

Para começar o procedimento de formação de vitamina D endógena é necessário que haja radiação ultravioleta B nos comprimentos de onda entre 290 e 315 nanômetros. A captação do fóton UVB por uma substância que está nas células da epiderme profunda, o 7-deidrocolesterol (7-DHC), possibilita a formação da pré-vitamina D3 e posteriormente de vitamina D3, que vai para os vasos sanguíneos. É importante ressaltar que se houver excesso de exposição solar, existe um mecanismo que impede a intoxicação por D3. Em situações como essa, a pré-vitamina D3, também capaz de absorver fótons UVB, é isomerizada em duas moléculas inertes: o lumisterol e o taquisterol (CASTRO, 2011).

Há duas variáveis que interferem nessa primeira etapa da ativação da vitamina D: o ângulo de incidência do sol sobre a Terra e a quantidade de melanina presente na pele do ser humano. Em relação a primeira variável, sabe-se que devido ao eixo que a Terra translaciona ao redor do sol, à medida que algum local se distancia da linha do Equador, mais espessa é a camada atmosférica que a luz deve percorrer, o que acaba por atenuar os comprimentos de onda UVB. Esse ângulo de incidência também é afetado dependendo das estações, havendo menor incidência de raios UVB no inverno. Assim sendo, define-se que a quantidade de raios UVB que chega à pele de um ser humano é inversamente proporcional a latitude e diminui nos meses de inverno (UNGER et al. 2010).

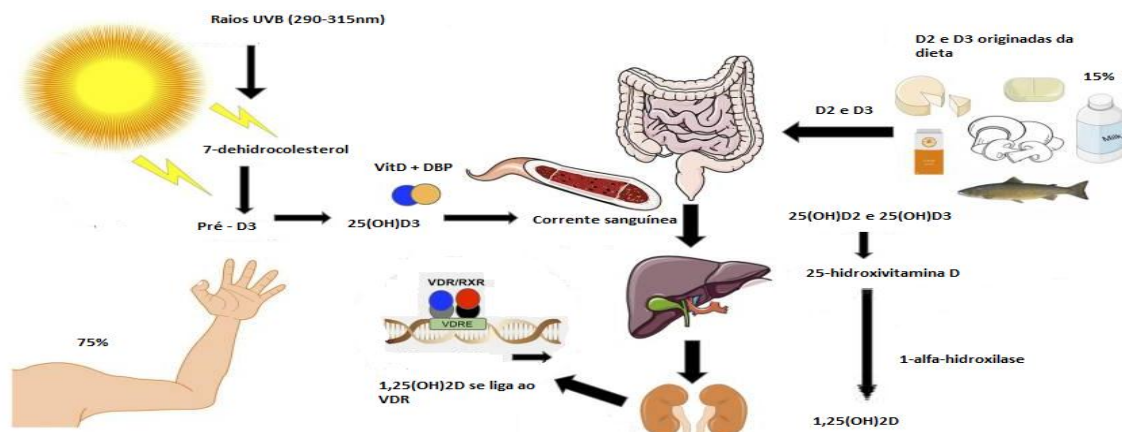
Em relação a segunda variável, a melanina compete pelos fótons UVB, o que diminui sua disponibilidade para o 7-DHC. Por conta disso, indivíduos com a pele

mais escura possuem menores reservas de 25(OH)D do que indivíduos com a pele clara, apesar de os dois grupos possuírem a mesma capacidade de produzir 25(OH)D. Portanto, a única diferença é o tempo de exposição necessário para sintetizar a 25(OH)D (UNGER et al. 2010).

Também é importante ressaltar que a exposição a algumas substâncias químicas, como o bisfenol A e ftalatos, largamente utilizados em produtos industrializados, podem alterar os níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub>. Foi observado em ratos que esses químicos modificaram a expressão do citocromo P450 e da CYP27B1, podendo estar relacionados com a deficiência de vitamina D nas sociedades ocidentais (JOHNS et al. 2016).

Após chegar à corrente sanguínea, a D<sub>3</sub> e D<sub>2</sub> seguem para o fígado e são metabolizadas pela enzima CYP2R1, originando a 25-hidroxivitamina D ou calcidiol (25(OH)D<sub>3</sub> e 25(OH)D<sub>2</sub>). A partir daí, essas moléculas são transportadas pela DBP e distribuídas a tecidos que possuam a enzima 1- $\alpha$ -hidroxilase (CYP27B1), que promoverá a formação da molécula metabolicamente ativa, 1- $\alpha$ -25-diidroxi-vitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D ou calcitriol] (BLOMBERG et al. 2010). A figura 1 ilustra esses processos resumidamente.

**Figura 1:** metabolismo da vitamina D.



Fonte: adaptado de CLARK; MARCH, 2016.

É de conhecimento universal que a CYP27B1 está presente nas células renais, de onde vem parte significativa do calcitriol essencial à fisiologia sistêmica (NORMAN, 2008). Além disso, essa enzima também é encontrada nas células da próstata, da mama, células b-pancreáticas, paratireoides, células

imunológicas, placenta, cérebro etc. A regulação dos níveis de expressão 1- $\alpha$ -hidroxilase nos rins é mediada pela quantidade de paratormônio, fósforo, fator de crescimento de fibroblastos e proteína Klotho presentes (WÖHRLE et al. 2011), enquanto que nos outros tecidos a regulação se faz principalmente através de citocinas e aspectos únicos de cada célula, como interferon gama e interleucina-1, sendo independentes do paratormônio (HEWISON, 2010).

Os efeitos biológicos da 1,25(OH) $_2$ D refletem a ação do seu receptor, VDR, que pode agir como fator de transcrição quando localizado na membrana nuclear ou agir através de respostas rápidas não genômicas quando presente nas invaginações das membranas celulares. Nas respostas rápidas, o mecanismo é através de transdução de sinal, tendo como segundo mensageiros o AMP cíclico, proteína quinase A e a fosfolipase C. Como exemplo resultante dessa ação têm-se a migração de células musculares lisas do endotélio e exocitose de insulina pelas células  $\beta$ -pancreáticas (NORMAN, 2006).

Quando o VDR está localizado na membrana nuclear, o mecanismo é desencadeado quando a 1,25(OH) $_2$ D se liga a sua parte hidrofóbica, originando o complexo hormônio-receptor. Esse complexo é heterodimerizado junto a uma isoforma do receptor de retinoide X, e então acoplado aos seus genes-alvo (VDRE). Além disso, para que ocorra ativação ou supressão de algum gene, é feito o recrutamento de complexo de proteínas corregulatórias e correpressoras (CASTRO, 2011).

Uma das características do VDR é a possibilidade de outras substâncias se associarem a ele. Exemplos disso são o ácido litocólico, ácido aracdônico e gorduras poli-insaturadas. No entanto, para isso acontecer, são necessárias maiores quantidades dessas substâncias do que é necessário para o calcitriol (HAUSSLER et al. 2008). Outro aspecto importante do metabolismo da vitamina D é o fato da expressão do VDR ser regulado por hormônios como o estrogênio, hormônios tireoidianos, glicocorticoides (PILON et al. 2015) e ácidos graxos dietéticos (HAUSSLER et al. 2008).

A inativação da 25(OH)D e da 1,25(OH) $_2$ D é mediada pela enzima 24-hidroxilase (CYP24A1). Essa enzima é expressa nos rins, intestino, fibroblasto, linfócitos e macrófagos. Sua expressão é modulada pela presença de 1,25(OH) $_2$ D e paratormônio, os quais podem agir conjuntamente. Alguns metabólitos intermediários desse processo permanecem ativos, atuando na



expressão do próprio gene da 24-hidroxilase e também inibindo proliferação celular. Outro metabólito que permanece em atividade é a 24,25(OH)<sub>2</sub>D, que atua no processo de reparo de fraturas e mantém a integridade óssea (CASTRO, 2011)

A avaliação da reserva da vitamina D é feita pela dosagem da 25(OH)D em vez da sua forma ativa. Os principais motivos para utilizar uma e não a outra são a meia-vida curta do calcitriol (4 a 6 horas, enquanto a 25(OH)D apresenta meia-vida de 2 a 3 semanas), e também porque em quadros de deficiência de vitamina D, o calcitriol pode estar em quantidades aparentemente normais. Os níveis de 25(OH)D podem ser medidos em nmol/L ou ng/mL (sendo que 1 ng/mL equivale a 2,496 nmol/L). (CASTRO, 2011)

Segunda a *Endocrine Society* (Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos), os critérios para análise do grau de suficiência em 25(OH)D devem ser: deficiência: < 20 ng/mL; insuficiência: 21 - 29 ng/mL; suficiência: 30 - 100 ng/mL (MAEDA et al. 2014).

### **3.2 Vitamina D e o sistema imune**

Em relação ao sistema imune, diversos estudos já mostraram repetidamente a ação imunorregulatória da vitamina D *in vitro* e *in vivo*, tanto na imunidade inata, quanto na imunidade adaptativa (ALTIERI et al. 2017; KAMEN; TANGPRICHA, 2011; KRIEGEL et al. 2011). Apesar disso, é importante ressaltar que não se sabe o nível correto que garantiria um bom funcionamento do sistema imunológico. Acredita-se que este valor seja maior que o necessário para prevenir a deficiência de vitamina D e manter a homeostasia osteomineral (MARQUES et al. 2010).

Em relação à imunidade inata, sabe-se que basicamente as ações envolvidas dependem da ligação de um PAMP (padrão molecular associado a um patógeno) a um receptor do tipo Toll (TLR). Essa ligação pode resultar na apoptose de células infectadas, produção de peptídeos antimicrobianos, entre outras. Wang et al. (2004) foram uns dos primeiros a sugerir que a vitamina D poderia aumentar a produção de peptídeos antimicrobianos. Inicialmente eles demonstraram que, em algumas culturas de células (queratinócitos, neutrófilos e macrófagos) tratadas com 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, houve aumento da quantidade de

RNA de catelicidina. Além disso, também identificaram VDREs nos promotores de catelicidina e b-defensinas (peptídeos antimicrobianos). Gombart (2009) fez um experimento semelhante com a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  e cultura de células, e obteve os mesmos resultados.

Em um estudo mais recente, Liu et al. (2006) demonstraram que a estimulação de TLRs de macrófagos humanos levaram a um aumento da expressão do VDR e da 1- $\alpha$ -hidroxilase e, posteriormente, também houve um aumento da expressão de catelicidina. Além disso, foi demonstrado que um grande aumento da produção de catelicidina por macrófagos infectados com *Mycobacterium tuberculosis* levou à morte da bactéria. Em contraste, quando se adicionou o soro de indivíduos com deficiência de vitamina D à cultura de macrófagos humanos com TLRs estimulados, não houve detecção do aumento de catelicidina. No entanto, ao se fazer a suplementação com  $25(\text{OH})\text{D}$ , foi verificado aumento da catelicidina novamente.

Estes achados possuem relevância, pois sabe-se que respostas autoimunes podem ser despertadas por agentes infecciosos, e também que algumas doenças infecciosas coincidem com baixos níveis de vitamina D (ALTIERI, 2017). Interessantemente, alguns estudos já demonstraram que determinados agentes infecciosos possuem a capacidade de bloquear o VDR ou diminuir a sua expressão em algumas células. Alguns exemplos são: *Borrelia burgdorferi*, citomegalovírus (CLARK; MARCH, 2016), o vírus Epstein Barr, o vírus HIV, *Mycobacterium leprae*, *Aspergillus fumigatus*, *Mycobacterium tuberculosis* (MANGIN et al. 2014) e *Salmonella typhimurium* (WU et al. 2010).

Em relação aos linfócitos T e B, Mahon et al. (2003) mostraram que a ativação de TCD4+ resultou em um aumento de cinco vezes na expressão do VDR, possibilitando a regulação de pelo menos 102 genes responsivos à  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Um dos efeitos da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  é inibir a produção de interleucina 2 (IL-2) (um importante fator de crescimento para linfócitos T), e supressão da secreção de citocinas inflamatórias (de perfil Th1), como IL-12, interferon gama e fator de necrose tumoral. Também aumenta a secreção de IL-4, IL-5 e IL-10, levando a uma população de linfócitos predominantemente Th2, incluindo os linfócitos T reguladores (Treg) (van ETEN; MATHIEU, 2005). A presença da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  em TCD4+ inibe a expressão de IL-6, um cofator estimulante para células Th17, conhecidamente importante no desenvolvimento de

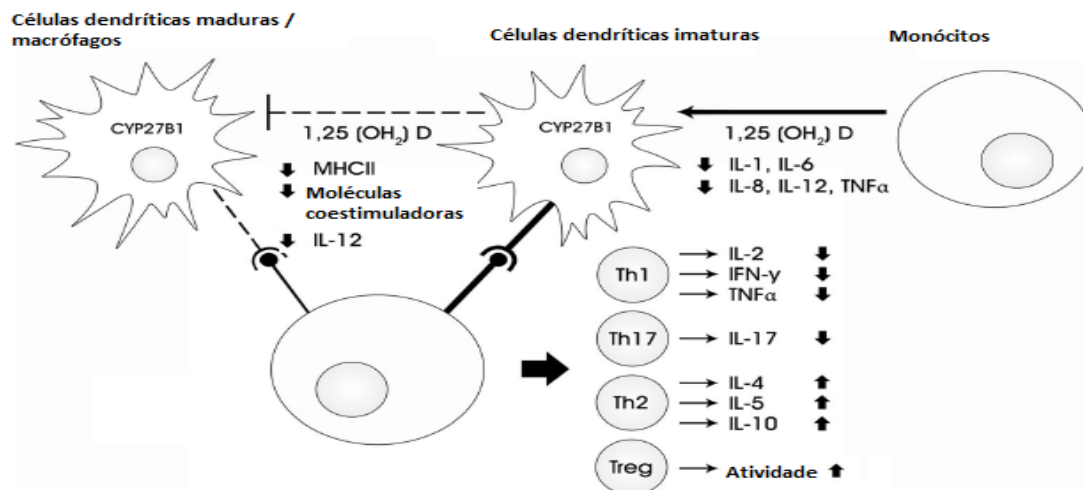
autoimunidade (EISENSTEIN; WILLIAMS, 2009). Já nos linfócitos B, verificou-se que a presença de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  inibe a diferenciação em células de memória e plasmócitos (CHEN et al. 2007). Linker-Israeli et al. (2001) mostraram que, ao adicionar a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  numa cultura com células de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), houve inibição da produção de autoanticorpos.

A vitamina D também possui um importante efeito nos monócitos e nas células dendríticas (DCs). Griffin et al. (2001) mostraram que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  inibe a diferenciação de monócitos em células dendríticas e que ela bloqueia os efeitos estimulatórios que os linfócitos T têm sobre eles. Adicionalmente, mostraram que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  estimula a diferenciação de monócitos em macrófagos, prevenindo a secreção de citocinas inflamatórias, além de reduzir a capacidade deles de apresentar antígenos aos linfócitos T, através da diminuição da expressão de MHC-II. Além disso, conforme publicado por Aranow (2011), a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  inibe a secreção de citocinas inflamatórias, como a IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e fator de necrose tumoral. Dessa forma, pode-se dizer que o efeito final produzido pela vitamina D é a redução de células apresentadoras de antígenos, favorecendo o desenvolvimento de células T tolerantes.

A inibição da diferenciação e maturação das DCs é particularmente importante no contexto da autoimunidade e na tolerância a antígenos próprios. Segundo Aranow (2011), de fato a apresentação de antígenos por DCs madura facilita uma resposta imune contra o antígeno, enquanto a apresentação de um antígeno por DCs imaturas facilita a tolerância. Interessantemente, antígenos próprios são abundantes em um estado normal de morte fisiológica das células, no entanto, a apresentação desses antígenos frequentemente é feita por DCs imaturas, de forma que a tolerância a antígenos próprios seja mantida.

Resumidamente, a atividade da vitamina D parece intensificar a resposta imune inata e regular a resposta imune adaptativa, de forma que promova uma tolerância imune e diminua as chances de se desenvolver uma doença autoimune (ALTIERI, 2017). Um resumo desses processos está ilustrado na figura 2.

**Figura 2:** ação da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  no sistema imune.



A presença da 1,25(OH)<sub>2</sub>D em monócitos, inibe a diferenciação dessas células em células dendríticas e macrófagos através da inibição de citocinas inflamatórias e estimulação de citocinas não inflamatórias. Mesmo nas células dendríticas imaturas, ainda há inibição das citocinas inflamatórias, fazendo com que essas células não se tornem maduras; assim, a apresentação de antígenos para as células T efetoras acontece de forma mais branda, originando células de perfil Th2 e Treg, e inibindo células de perfil Th1 e Th17. O mesmo acontece para as células dendríticas maduras e macrófagos, através de menor expressão de MHCII e proteínas coestimulatórias.

Fonte: adaptado de ALTIERI, 2017.

### 3.3 Vitamina D e a hipótese da higiene

Primeiramente, deve-se considerar a grandeza da microbiota intestinal em relação a quantidade de microrganismos que a compõe e a sua complexidade metabólica e antigênica: há cerca de 10<sup>14</sup> bactérias no intestino grosso, o que equivale a dez vezes mais microrganismos neste órgão do que células no resto do corpo humano. Estas bactérias pertencem a cerca de mil espécies diferentes, o que resulta em aproximadamente 3,3 milhões de genes, equivalendo a 150 vezes mais genes do que o nosso próprio genoma (ZHU et al. 2010).

O processo de colonização desses microrganismos no intestino grosso se dá primeira e principalmente logo após o nascimento e no período de amamentação, sendo atribuído a isso importante função na homeostasia do organismo humano (KRANICH et al. 2011). De fato, já foi mostrada a relação da microbiota intestinal com diversos aspectos da fisiologia humana, como na interação com o sistema imune, na digestão de nutrientes, na produção de

cadeias curtas de ácidos graxos, na síntese de vitaminas, no metabolismo energético, na permeabilidade intestinal, na proteção a patógenos e na suscetibilidade a infecções gastrointestinais (LOZUPONE et al. 2012).

A relação com o sistema imune baseia-se no fato de que o sistema imunitário entérico é o primeiro ponto de contato de microrganismos comensais, patógenos e nutrientes que passam pelo lúmen intestinal. Há uma constante interação entre o epitélio intestinal, a microbiota intestinal e o tecido linfóide associado ao intestino, o qual representa o maior órgão linfóide no corpo humano e, assim, é a maior fonte de carga antigênica para o sistema imune (BENSON et al. 2010). Além disso, este tecido, composto principalmente pela placa de Peyer, nódulos linfáticos embutidos na submucosa do intestino delgado e linfócitos distribuídos pela lâmina própria, possui células epiteliais, células dendríticas e macrófagos que expressam receptores de reconhecimento padrão, como os TLRs e o domínio 2 de oligomerização de ligação de nucleotídeo (Nod2), os quais são responsáveis por diferentes respostas imunes na ocorrência de disbiose ou estresse abiótico (PURCHIARONI et al. 2013).

Adicionalmente, outros estudos demonstraram a capacidade da microbiota intestinal influenciar no desenvolvimento de Th17 e Tregs. Modelos animais livres de colonização intestinal apresentaram deficiência na diferenciação de linfócitos T na lâmina própria juntamente com a presença de IgA nas camadas das mucosas intestinais e alteração na homeostase da população de linfócitos (Th1, Th17 e Treg) (IVANOV; HONDA, 2012). Além disso, os baços desses animais apresentaram poucos centros germinativos, o que indica desenvolvimento anormal das células nos folículos linfóides. Como resultado, a produção de citocinas e o processos normal de maturação foram intensamente afetados (KRANICH et al. 2011).

A mudança de hábitos que ocorreu com a industrialização afetou profundamente a composição da microbiota intestinal, sendo a principal causa o excesso de práticas de higiene. De acordo com Rook (2012), estas práticas envolvem o uso excessivo de antibióticos e vermífugos (os quais podem diminuir a tolerância imune), sabonetes antissépticos e exposição tardia a infecções virais em crianças juntamente a muito tempo gasto dentro de casa. Além desses novos hábitos influenciarem na depleção de microrganismos protetores, eles favorecem a infecção por microrganismo agressores. Clemente et al. (2012)

mostraram que infecções parasitárias diminuem ou eliminam alergias, provavelmente porque helmintos podem influenciar a microbiota intestinal e as células dendríticas a um perfil mais tolerante. Um exemplo disso foi demonstrado por Ramanan et al. (2016), num experimento no qual ratos com o gene do Nod2 nocauteado foram expostos à *Bacteriodes vulgatus*, mas tiveram a infecção prevenida pela colonização por helmintos, que também favoreceram a colonização de uma microbiota protetora rica em Clostridiales, o que foi causada por uma resposta imune Th2.

Outro estudo de Clemente et al. (2015) comparou a microbiota fecal de uma população indígena com a de uma população ocidental. Os resultados mostraram que a população indígena, que não possuía excessos de hábitos de higiene e passava mais tempo fora de casa, apresentou 50 vezes mais diversidade de microbiota intestinal do que a população ocidental, coincidindo também com uma menor incidência de doenças autoimunes. Adicionalmente, a dieta dos indígenas demonstrou ser mais rica em fibras, o que leva a uma composição mais saudável da microbiota, tendo pouca presença de Firmicutes (microbiota mais inflamatória) e muita presença de Bacteroidetes (microbiota mais protetora) e seus subprodutos antiinflamatórios (ácidos graxos de cadeia curta).

Em 1989, a observação de que mudanças nos hábitos das sociedades ocidentais coincidiu com uma mudança da microbiota intestinal e maior incidência de doenças autoimunes e alergias levou Strachan a formular a “hipótese da higiene” para estas desordens. Como mostrado acima, em parte a hipótese mostrou-se coerente. No entanto, nunca chegou a elucidar de fato a perda de tolerância para constituintes do próprio corpo e o desenvolvimento de autoanticorpos coincidindo com doenças autoimunes de perfil Th1. Paralelamente, a relação da vitamina D com o sistema imune foi se concretizando cada vez mais nos últimos 50 anos. Dessa forma, pesquisadores começaram a estudar a relação entre a microbiota intestinal e a vitamina D, tendo em vista a influência dos dois fatores no sistema imune (WEISS, 2011).

Primeiramente, foi demonstrado que a vitamina D parece contribuir para manter a função da barreira intestinal, prevenindo o aumento da permeabilidade do seu epitélio, disbiose, inflamação e falta de tolerância intestinal. Estudos mostraram que o VDR regula a expressão de algumas proteínas das junções

intracelulares (TJ), como a zonulina ocludina 1 e 2. Isso se dá através da maior expressão da claudina 2 e 12, e menor expressão da proteína aderente 17 (CANTORNA et al. 2014). Todas essas proteínas são essenciais para manter a função da barreira intestinal e a homeostasia imunitária, de forma que previna doenças autoimunes como as doenças intestinais inflamatórias (ZHANG et al. 2015).

Adicionalmente, Wang et al. (2016) realizaram experimentos com ratos nocauteados para o VDR e verificaram que isso afetou substancialmente o índice de Bray-Curtis do intestino (mede a variabilidade da microbiota). Para humanos, os mesmos autores reportaram que o VDR influencia na taxa bacteriana, como a dos *Parabacteroides*.

Outros estudos também demonstraram o potencial papel da vitamina D nas doenças autoimunes e na microbiota intestinal, onde houve inibição da proliferação de bactérias patogênicas em um modelo murino experimental de colite. Wu et al. (2010) relataram que ratos nocauteados para o VDR apresentaram maiores níveis de *Salmonella typhimurium*, maior atividade inflamatória do fator nuclear Kappa B (NF-κB) e maiores níveis de morte comparados com o grupo controle. Adicionalmente, eles verificaram que, nos ratos infectados com *Salmonella typhimurium*, houve maior atividade da proteína do VDR nas criptas intestinais, independente da presença do 1,25(OH)2D3.

Além disso, Chen et al. (2015) demonstraram, também através de ratos nocauteados para o VDR, que eles se mostraram mais suscetíveis à *Citrobacter rodentium* e que, em outro grupo, houve menores níveis de *Lactobacillus*, maiores níveis de *Clostridium* e *Bacteroides*, assim como maiores riscos para inflamação, câncer e outras condições em comparação com o grupo controle.

Por fim, esses dados somados demonstram que o VDR possui uma potencial função na homeostasia intestinal e no controle de sintomas autoimunes, fortalecendo ainda mais a hipótese da higiene para doenças autoimunes e alergias, e também fortalecendo a relação da vitamina D com essas desordens (CLARK; MARCH, 2016).

### **3.4 Vitamina D e polimorfismos**

Um polimorfismo é caracterizado como uma variação genética que ocorre em pelo menos 1% da população. Essas variações podem ocorrer em partes não codantes do DNA (íntrons), de forma que não sejam evidenciadas na proteína produzida. No entanto, mudanças nessas partes regulatórias dos genes podem afetar no grau de expressão do gene, impactando no nível de proteína produzida. Por exemplo, mudanças no promotor do VDR podem afetar nos padrões de expressão e níveis do RNAm, enquanto variações nas sequências das regiões não traduzidas 3' (3' UTR) podem afetar na estabilidade do RNAm e na eficiência da tradução da proteína (VALDIVIELSO; FERNANDEZ, 2006)

Os polimorfismos também podem ocorrer em partes codantes (exons), de forma que possivelmente produzam alteração na proteína produzida. É importante ressaltar que mesmo que alguns polimorfismos aconteçam nos exons, pode ser que não altere a estrutura da proteína final. Estes são chamados de polimorfismos sinônimos. Frequentemente também é possível que as alterações criem ou anulem sítios para enzimas de restrição, o que gera fragmentos de DNA de diferentes tamanhos, podendo assim ser detectados por eletroforese. Estes são chamados de polimorfismos dos fragmentos de restrição do DNA (RFLP's) (VALDIVIELSO; FERNANDEZ, 2006).

No geral, são utilizados estudos de associação para testar se um polimorfismo ocorre mais frequentemente nos casos estudados do que nos controles. Se ocorrer nos casos estudados, isso indica grande chance de o polimorfismo estar envolvido na etiopatogênese da doença. No entanto, às vezes a interpretação desses estudos é impedida pelo fato de que a maioria dos polimorfismos estudados possua um efeito desconhecido no organismo, sendo esperada alguma ligação com algum outro polimorfismo próximo ou em outro gene conhecidamente funcional. Portanto, além de saber quais polimorfismos estão presentes em genes candidatos, é importante entender como eles se relacionam entre si geneticamente e funcionalmente, pois nem sempre a associação de um polimorfismo com um fenótipo indica que ele esteja causando a determinada característica (WALL; PRITCHARD, 2003).

A associação de alelos de diferentes polimorfismos entre eles dentro de uma população é denominada desequilíbrio de ligação (LD). O baixo nível de recombinação em uma área de um gene através do tempo leva à presença de certos polimorfismos com alto nível de associação entre si. Isso significa que



pode-se prever a presença de um determinado alelo através da presença de um outro ligado a ele. Altos níveis de LD bloqueiam alelos que estão presentes conjuntamente, levando à formação do que se chama de haplótipos (WALL; PRITCHARD, 2003).

O VDR encontra-se no braço longo do cromossomo 12 (12q13.11) e possui 11 exons. Alguns RFLP's (*Tru9I*, *TaqI*, *BsmI*, *EcoRV* e *Apal*) já foram descritos para este gene, todos localizados entre o 8º e 9º exon, estando em regiões com funções desconhecidas. Um outro caso de RFLP's é do polimorfismo *FokI*. Este ocorre no exon 2 e consiste em uma mudança de timina para citosina. Essa mudança está dentro de um códon de início (ATG), então quando a citosina está presente, um sítio alternativo de início é usado, o que leva à formação de uma proteína com tamanho diferente. A maioria dos experimentos até então sugerem que a proteína menor (424 aminoácidos) é mais ativa que proteína maior (427 aminoácidos) em termos de fator de transcrição. No entanto, isso parece depender do gene e do tipo celular. Portanto, alguns genes e algumas células seriam mais sensíveis ao polimorfismo do que outras (VALDIVIELSO; FERNANDEZ, 2006).

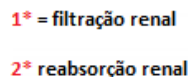
Na região UTR 3' do VDR também já foram identificados diferentes polimorfismos. No entanto, os dados presentes na literatura são conflituosos à respeito da quantidade dessas variações e das posições em que se encontram: Durrin et al. (1999) e Morrison et al. (1994) reportaram sete e treze diferentes polimorfismos respectivamente. Porém apenas duas sequências em comum foram encontradas nos dois estudos.

Outros polimorfismos também foram achados. Brown et al. (2000) acharam uma mudança de citosina para timina perto do exon 2 e uma inserção/deleção de uma guanina após o exon 7. Já Arai et al. (1997) detectaram outro polimorfismo (*Cdx2*) em mulheres japonesas. Ele consiste em uma mudança de guanina para adenina na região promotora do VDR. Essa alteração está presente em um sítio de ligação para um fator de transcrição específico para o intestino denominado CDX2. Esse polimorfismo já foi descrito em diferentes grupos raciais (FANG et al. 2003).

Mais recentemente, Jolliffe et al. (2016) publicaram um estudo contendo uma revisão da literatura que buscava analisar polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em 11 genes integrantes do metabolismo da vitamina D (*DHCR7*,

CYP2R1, CYP3A4, CYP27A1, DBP, LRP2, CUB, CYP27B1, CYP24A1, VDR e RXRA) que possuíam uma associação estatisticamente significativa com os níveis séricos de calcidiol e sua forma ativa (1,25(OH)<sub>2</sub>D) e também com atividades não clássicas da vitamina D. Foram analisados 120 estudos, dos quais 76 reportaram 105 associações genéticas relevantes com 50 doenças não relacionadas a ações clássicas da vitamina D, e 44 que reportaram 114 associações genéticas relevantes com os níveis séricos do calcidiol e sua forma ativa. Em relação aos níveis séricos, a maioria dos achados se relaciona ao gene da DBP, seguidamente dos genes da CYP2R1 e da DHCR7. Em relação às doenças não ósseas relacionadas à vitamina D, o gene do VDR foi o mais associado, sendo que os polimorfismos *FokI*, *Apal*, *BsmI* e *TaqI* somam 64% dessas associações. Das 50 doenças associadas aos polimorfismos, as doenças autoimunes juntamente com doenças infecciosas somam 24 de 50, sendo seguidas por neoplasias (12/50). Na figura 1 está resumida a função de cada um dos 11 genes pesquisados no metabolismo da vitamina D.

**Figura 3:** função dos 11 genes pesquisados no metabolismo da vitamina D.



Fonte: adaptado de JOLLIFFE et al. 2016.

Além dos possíveis polimorfismos no VDR, na DBP e nas enzimas envolvidas no metabolismo da vitamina D, também deve-se analisar os possíveis polimorfismos nos VDREs. Os poucos estudos existentes abordando especificamente esse tema focaram principalmente nos promotores de alguns haplótipos HLAs, que se configuram como VDREs. Ramagopalan et al. (2009) relataram um VDRE no promotor do HLA-DRB1 (o haplótipo mais encontrado em pacientes com esclerose múltipla), enquanto que em pacientes sem esclerose múltipla foi encontrado um polimorfismo nesse promotor, fazendo com que ele deixasse de responder à vitamina D. Cocco et al. (2012) e Nolan et al. (2012) relataram o mesmo achado em diferentes populações.

No próximo tópico será mostrado como esses polimorfismos se relacionam especificamente com algumas doenças autoimunes.

### 3.5. Vitamina D e doenças autoimunes

Já foi demonstrado repetidamente que a deficiência de vitamina D está associada à prevalência de algumas doenças autoimunes, como diabetes mellitus tipo 1, artrite reumatoide, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Crohn, psoríase, entre outras (MARQUES et al. 2010) (BRUM et al. 2014). Apesar disso, em outras doenças, não foi possível observar essa relação (AGMON-LEVIN et al. 2013). O quadro 1 ilustra resumidamente a relação da vitamina D com algumas doenças autoimunes.

**Quadro 1:** relação da vitamina D com algumas doenças autoimunes.

Doença autoimune	Baixos níveis de vitamina D x indivíduos saudáveis	Correlação com manifestações clínicas	Polimorfismos no VDR
Lúpus eritematoso sistêmico	+	+	+
Esclerose múltipla	+	+	+
Psoríase	+	+	Não relatado
Diabete mellitus 1	+	+	+
Artrite reumatoide	+	+	+
Doença celíaca	Níveis normais	-	Não relatado
Síndrome de Sjögren	Níveis normais	+	Não relatado
Miopatia inflamatória	Níveis normais	-	Não relatado
Doença de Crohn	+	+	+

Fonte: adaptado de Agmon-Levin et al. 2013; Finamor et al. 2013.

Isso mostra que, apesar de todas as semelhanças que as doenças autoimunes apresentam, cada uma possui particularidades que acarretam em uma maior relação com a vitamina D ou não (AGMON-LEVIN et al. 2013).

Na artrite reumatoide (AR), sabe-se que grande parte da fisiopatologia da doença se dá por uma ação exacerbada de resposta Th1. Como citado anteriormente, baixos níveis de vitamina D coincidem com uma intensificação de resposta inflamatória (van ETEN; MATHIEU, 2005). Outros argumentos que fundamentam a correlação entre deficiência de vitamina D e AR são o fato de haver o VDR e a 1- $\alpha$ -hidroxilase (CYP27B1) nas células das articulações desses

pacientes (macrófagos, condrócitos e sinoviócitos) (NAGPAL et al. 2005). Adicionalmente, também há dados que mostram que pacientes com genótipo bb ou Bb para o polimorfismo Bsm/ do VDR tiveram maior perfil inflamatório do que pacientes com genótipo BB (GOMEZ-VAQUERO et al. 2007). Em modelos murinos de artrite, a vitamina D inibiu a progressão da doença (WEN; BAKER, 2011), enquanto que em um estudo aberto com 19 pacientes que faziam uso de altas doses de vitamina D mostrou a redução da gravidade dos sintomas da AR em 89% dos pacientes (MARQUES et al. 2010).

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é a doença que mais se encontra a associação com a deficiência de vitamina D. A fotossensibilidade, o uso de protetores solares e o acometimento renal contribuem para isso (KAMEN et al. 2006) (BULTINK et al. 2005). Sabe-se também que a maior incidência da doença e manifestações mais graves ocorrem na população negra. Infere-se que isso esteja relacionado com a menor conversão cutânea de 7-DHC que irá originar a forma ativa da vitamina D devido a competição com a melanina, que está presente em maior quantidade na população negra (CUTOLO et al. 2008). Além disso, outros estudos já relacionaram níveis de vitamina D e a atividade da doença através de escores como o SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) e o ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement). O que se verificou em um desses estudos foi menor dosagem de vitamina D em pacientes com alta atividade da doença (SLEDAI > 12), enquanto indivíduos-controle ou com manifestações leves apresentaram maior dosagem de vitamina D coincidindo com pontuação menor no escore (SLEDAI < 3) (BORBA et al. 2009). Em outro estudo com 92 pacientes, encontrou-se 45% de pacientes com deficiência de vitamina D e 75% com insuficiência (RUIZ-IRASTORZA et al. 2008). Além disso, uma associação entre o polimorfismo Bsm/ do VDR e o LES em determinadas populações foi observada em dois estudos (LUO et al. 2012; OZAKI et al. 2000). Surpreendentemente, em um estudo semelhante, porém menor, não houve correlação entre o Bsm/ e o LES (SAKULPIPATSIN et al. 2006).

A esclerose múltipla (EM) é uma doença do sistema nervoso central, que se caracteriza pelo reconhecimento errado de autoepítomos em fibras nervosas mielinizadas por células imunológicas, o que gera uma resposta inflamatória mediada por linfócitos e macrófagos e resulta na inflamação e desmielinização

de determinadas áreas (NAGPAL et al. 2005). Além de ter sido demonstrada a relação com baixos níveis de vitamina D, também já foi evidenciado sua influência em menores níveis de recidiva e o uso da vitamina como prevenção do surgimento da doença (MUNGER et al. 2004). Além de Ramagopalan et al. (2009) terem relatado a presença de um VDRE no promotor do HLA-DRB1, enquanto que em pacientes sem esclerose múltipla foi encontrado um polimorfismo nesse promotor, fazendo com que ele deixasse de responder à vitamina D, também foi relatada uma associação entre a ingestão de vitamina D e o polimorfismo FokI: houve um efeito protetor do aumento dos níveis de vitamina D em pacientes com o genótipo ff para o FokI (SIMON et al. 2010). Outro estudo demonstrou que o genótipo TT para o polimorfismo TaqI do VDR confere proteção contra o genótipo HLA-Dn RB1\*15-positivo (AGLIARDI et al. 2011). Apesar das controvérsias ainda existente em relação a vitamina D e doenças autoimunes, a Academia Brasileira de Neurologia já entrou em consenso sobre a utilização dessa substância em pacientes com esclerose múltipla (BRUM et al. 2014).

Na diabetes mellitus tipo 1 (DM1), um estudo avaliou as chances de crianças nascidas de mãe deficientes em vitamina D desenvolverem a doença. Os autores verificaram que houve um risco mais de 2 vezes maior para essas crianças do que nas nascidas de mães com níveis de vitamina D normais (SORENSEN et al. 2012). Também foi evidenciado em modelos experimentais utilizando camundongos diabéticos não obesos que a deficiência da vitamina D acelerou o início da DM1 (GIULIETTI et al. 2004), enquanto em outros modelos semelhantes, a ingestão de vitamina D preveniu a insulinite e o desenvolvimento de DM1 (TAKIISHI et al. 2010).

Na psoríase, sabe-se que ocorre uma disfunção da catelicidina. Dessa forma, os tratamentos atuais visam bloquear a expressão desse peptídeo e consequentemente impedir a ativação de células dendríticas e a inflamação cutânea. Análogos da D3 foram utilizados para o tratamento da psoríase. Sabe-se que a vitamina D está envolvida na síntese de catelicidina, então seria de se esperar que ela aumentasse a inflamação. No entanto, o que ocorre é a melhora da inflamação e volta a normalidade da pele lesionada. (MARQUES et al. 2010). Um exemplo disso foi demonstrado por Finamor et al. (2013) em um estudo no qual foram administradas altas doses diárias de vitamina D e restrição de cálcio

a pacientes com psoríase e vitiligo: a pontuação para os parâmetros clínicos para psoríase e vitiligo (PASI) melhorou significativamente em todos os nove paciente com psoríase e quatorze de dezesseis pacientes com vitiligo apresentaram repigmentação de 25% a 75%.

#### **4. Considerações finais**

O entendimento sobre o efeito imunorregulatório e antiinflamatório da vitamina D está avançando. Ainda assim, as evidências em animais e *in vitro* que demonstram o potencial da vitamina D em diminuir inflamações sistêmicas e prevenir doenças autoimunes parecem incompletas para sustentar o envolvimento dessa substância na origem das desordens aqui abordadas. Isso acontece principalmente por conta das evidências em humanos, que em grande parte mostram-se contraditórias entre si: alguns estudos demonstram evidências em humanos confirmando a relação da vitamina D com as doenças autoimunes, como nos casos de uso de altas doses de vitamina D em pacientes com psoríase, vitiligo e artrite reumatoide; outros artigos demonstram a falta de evidência entre a vitamina D e as doenças autoimunes, como nos casos de análise dos polimorfismos, e de suplementação com doses normais de vitamina D sem produzir grandes efeitos.

No entanto, as evidências encontradas não podem ser ignoradas, mas sim a falta de evidências em determinados casos deve ser melhor e mais pesquisada. Atualmente há uma intensa discussão sobre os níveis ideais de vitamina D que devem manter a homeostasia osteomieral e também tenham efeito sobre o sistema imunológico. Também deve ser melhor analisada a complexa interação entre os genes e os fatores de risco envolvidos. Além disso, há as interações epigenéticas da vitamina D, que não foram abordadas aqui, mas poderiam elucidar melhor alguns fatos.

De acordo com os estudos, ainda há diversos mecanismos fisiológicos da vitamina D a serem entendidos por completo. No entanto, o foco principal é avaliar o efeito de altas doses de vitamina D em uma grande coorte, de forma controlada e por longa duração, tendo em vista que não há terapia profilática para as doenças autoimunes.

## 5. Referências bibliográficas

AGLIARDI, C. et al. Vitamin D receptor (VDR) gene SNPs influence VDR expression and modulate protection from multiple sclerosis in HLA-DRB1\*15-positive individuals. **Brain, behavior, and immunity**. San Diego, v. 25, n. 7, p. 1460-1467, out. 2011

AGMON-LEVIN, N. et al. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. **Clinical reviews in allergy & immunology**. Totowa, v. 45, n. 2, p. 256-266, out. 2013

ALTIERI, B. et al. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**. Boston, v. 68, n.1, p.1-12, jan, 2017

ARSON, Y. et al. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. **Annals of the rheumatic diseases**. Londres, v. 66, n. 9, p. 1137-1142, set. 2007

ANAYA, J. M. The autoimmune tautology. **Arthritis research & therapy**. Londres, v.12, n.6, p.147-153, nov, 2010

ANAYA, J. M. et al. The autoimmune ecology. **Frontiers in immunology**. Lausanne, v.1, n.7, p.139-230, abril, 2016

ARAI, H. et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**. Nova York, v. 12, n. 6, p. 915-921, junho, 1997

ARANOW, C. Vitamin D and the immune system. **Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research**. Thorofare, v. 59, n. 6, p. 881-886, agost. 2011

BENSON, AK. et al. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. Washington, v. 107, n. 44, p. 18933-18938, nov. 2010

BLOMBERG, JM. et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. **Human reproduction**. Oxford, v. 25, n. 5, p. 1303-1311, maio, 2010

BORBA, VZ. et al. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. **Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**. Londres, v. 20, n. 3, p. 427-433, março, 2009



BROWN, SB. et al. Vitamin D receptor as a candidate tumor-suppressor gene in severe hyperparathyroidism of uremia. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**. Springfield, v. 85, n. 2, p 868-872, fev. 2000

BRUM, D. et al. Supplementation and therapeutic use of vitamin D in patients with multiple sclerosis: Consensus of the Scientific Department of Neuroimmunology of the Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. São Paulo , v. 72, n. 2, p. 152-156, fev. 2014.

BULTINK, IE. et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis and rheumatism**. Atlanta, v. 52, n. 7, p. 2044-2050, julho, 2005

CANTORNA, M. et al. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. **Experimental biology and medicine**. Londres, v.229, n.11, p1136-1142, dez. 2004

CANTORNA, M. et al. D-hormone and the immune system. **The Journal of rheumatology. Supplement**. Toronto, v. 76, n. 1, p. 11-20, set. 2005

CANTORNA, M. et al. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. **Experimental biology and medicine / Society for Experimental Biology and Medicine**. Maywood, v. 239, n. 11, p. 1524-1530, nov. 2014

CASTRO, L. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 55, n. 8, p. 566-575, nov. 2011

CHEN, J. et al. Dysbiosis caused by vitamin D receptor deficiency confers colonization resistance to *Citrobacter rodentium* through modulation of innate lymphoid cells. **Mucosal immunology**. Nova York, v. 8, n. 3, p. 618-626, maio, 2015

CHEN, S. et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. **The Journal of immunology : official journal of the American Association of Immunologists**. Baltimore, v. 179, n. 3, p. 1634-1647, agost. 2007

CLARK, A. et al. Role of vitamin D in the hygiene hypothesis: the interplay between vitamin D, vitamin D receptors, gut microbiota, and immune response. **Frontiers in immunology**. Lausanne, v.1, n.7, p.627-664, dez, 2016

CLEMENTE, JC. et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. **Cell**. Cambridge, v. 148, n.6, p. 1258-1270, março, 2012

CLEMENTE, JC. et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. **Science advances**. Washington, v. 1, n. 3, p. 150-183, abril, 2015

COCCO, E. et al. Vitamin D responsive elements within the HLA-DRB1 promoter region in Sardinian multiple sclerosis associated alleles. **PloS one [electronic resource]**. San Francisco, v. 7, n. 7, p. 416-428, julho, 2012

CUTOLO, M. et al. Review: vitamin D, immunity and lupus. **Lupus**. Houndmills, v. 17, n. 1, p. 6-10, jan. 2008

DURRIN, LK. et al. Vitamin D receptor 3'-untranslated region polymorphisms: lack of effect on mRNA stability. **Biochimica et biophysica acta**. Amsterdam, v. 1453, n. 3, p. 311-320, março, 1999.

EISENSTEIN, EM. et al. The T(reg)/Th17 cell balance: a new paradigm for autoimmunity. **Pediatric research**. Basel, v. 65, n. 5, p. 26-31, maio, 2009

FANG, Y. et al. Cdx-2 polymorphism in the promoter region of the human vitamin D receptor gene determines susceptibility to fracture in the elderly. **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**. Nova York, v. 18, n. 9, p. 1632-1641, set. 2003

FELDMAN, D. et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. **Nature reviews. Cancer**. Londres, v. 14, n. 5, p. 342-357, maio, 2014

FINAMOR, D. et al. A Pilot Study Assessing the Effect of Prolonged Administration of High Daily Doses of Vitamin D on the Clinical Course of Vitiligo and Psoriasis. **Dermato-endocrinology**. Austin, v.5, n.1, p.222–234, jan. 2013

GIULIETTI, A. et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. **Diabetologia**. Berlin, v. 47, n. 3, p. 451-462, março, 2004

GOMBART, AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. **Future microbiology**. Londres, v. 4, n. 9, p. 1152-1165, nov. 2009

GÓMEZ-VAQUERO, C. et al. Influence of the BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity. **The Journal of Rheumatology**. v. 34, n. 9, p. 1823-1826, set. 2007

GRIFFIN, MD. et al. Dendritic cell modulation by 1 $\alpha$ ,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. Washington, v. 98, n. 12, p. 6800-6805, junho, 2001

HAUSSLER, MR. et al. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. **Nutrition reviews**. Washington, v. 10, n. 2, p. 98-112, out. 2008

HEWISON, M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. **Endocrinology and Metabolism Clinics**. Nova York, v.39, n.2, p.365-379, jun. 2010

HOLICK, MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. **The American journal of clinical nutrition**. Bethesda, v. 80, n. 6, p. 1678-1688, dez. 2004

HOLICK, MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. **Molecular aspects of medicine**. Oxford, v. 29, n. 6, p. 361-368, dez. 2008

IVANOV, II. et al. Intestinal commensal microbes as immune modulators. **Cell host & microbe**. Cambridge, v. 12, n. 14, p. 496-508, out. 2012

JOHNS, LE. et al. Relationships Between Urinary Phthalate Metabolite and Bisphenol A Concentrations and Vitamin D Levels in U.S. Adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2005-2010. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**. Springfield, v. 10, n. 11, p. 4062-4069, nov. 2016

JOLLIFFE, DA. et al. Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: Review of genetic association studies. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**. Oxford, v. 10, n. 164, p. 18-29, nov. 2016

KAMEN, DL. et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. **Autoimmunity reviews**. Amsterdã, v. 5, n. 2, p. 114-117, fev. 2006

KAMEN, DL. et al. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. **Journal of molecular medicine : official organ of the "Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte"**. Berlin, v. 88, n. 5, p.441-450, maio, 2010

KRANICH, J. et al. Commensal flora and the regulation of inflammatory and autoimmune responses. **Seminars in immunology**. Philadelphia, v. 23, n. 3, p. 139-145, abril, 2011

KRIEGEL, MA. et al. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: a systematic review. **Seminars in arthritis and rheumatism**. Nova York, v. 40, n. 6, p. 512-531, junho, 2011

LEE, S. et al. Autoimmunity, vasculitis, and autoantibodies. **The Journal of allergy and clinical immunology**. California, v.117, n.2, p.445-450, fev. 2006

LI, YC, et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**. Oxford, v. 90, n. 5, p. 387-392, maio, 200

LINKER-ISRAELI, M. et al. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. **Clinical immunology : the official journal of the Clinical Immunology Society**. Orlando, v. 99, n. 1, p. 82-93, abril, 2001

LIU, PT. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. **Science**. Nova York, v. 311, n. 5768, p. 1770-1773, março, 2006

LOZUPONE, C. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature**. Washington, v. 489, n. 7415, p. 220-230, set. 2012

LUO, XY. et al. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphism B allele, but not BB genotype, is associated with systemic lupus erythematosus in a Han Chinese population. **Lupus**. Houndmills, v. 21, n. 1, p. 53-59, jan. 2012

MAEDA, S. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. São Paulo, v. 58, n. 5, p. 1-23, julho, 2014

MAHON, BD. et al. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. **Journal of neuroimmunology**. Amsterdam, v. 134, n. 2, p. 128-132, jan. 2003

MANGIN, M. et al. Inflammation and vitamin D: the infection connection. **Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society**. Basel, v. 63, n. 10, p. 803-819, out. 2014

MARQUES, C. et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Revista Brasileira Reumatologia**. São Paulo, v.50, n.1, p.67-80, fev. 2010

MORRISON, NA. et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. **Nature**. Londres, v. 367, n. 6460, p. 284-287, jan. 1994

MUNGER, K. et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. **Neurology**. Hagerstown, v.13, n.62, p.60-65, jan. 2004.

NAGPAL, S. et al. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. **Endocrine reviews**. Chevy Chase, v. 26, n. 5, p. 662-687, agost. 2005

NOLAN, D. et al. Contributions of vitamin D response elements and HLA promoters to multiple sclerosis risk. **Neurology**. Minneapolis, v. 79, n. 6, p. 538-546, agost. 2012

NORMAN, AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. **The American journal of clinical nutrition**. Bethesda, v. 88, n. 2, p. 491-499, agost. 2008

OZAKI, Y. et al. Vitamin-D receptor genotype and renal disorder in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. **Nephron**. Basel, v. 85, n. 1, p. 86-91, maio, 2000

PILON, C. et al. Methylation Status of Vitamin D Receptor Gene Promoter in Benign and Malignant Adrenal Tumors. **International journal of endocrinology**. Cairo, v. 10, n. 30, p. 349-357, dez. 2015

PURCHIARONI, F. et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. **European review for medical and pharmacological sciences**. Roma, v. 17, n. 3, p. 323-333, fev. 2013

RAMAGOPALAN, SV. et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1\*1501 is regulated by vitamin D. **PLoS genetics**. San Francisco, v. 5, n. 2, 36-49, fev. 2009

RAMANAN, D. et al. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. **Science**. Nova York, v. 352, n. 6285, p. 608-612, abril, 2016

ROTHER, E. Revisão sistemática x revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**. São Paulo, v. 20, n. 2, p. 5-6, Jun. 2007.

ROOK, GA. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. **Clinical reviews in allergy & immunology**. Totowa, v. 42, n. 1, p. 5-15, fev. 2012

RUIZ-IRASTORZA, G. et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. **Rheumatology**. Oxford, v. 47, n. 6, p. 920-923, junho, 2008

SAKULPIPATSIN, W. et al. Vitamin D receptor gene *BsmI* polymorphisms in Thai patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Research & Therapy**. v. 8, n. 2, p. 1-12, jan. 2006

SIMON, KC. et al. Polymorphisms in vitamin D metabolism related genes and risk of multiple sclerosis. **Multiple sclerosis : clinical and laboratory research**. Houndmills, v. 16, n. 2, p. 133-138, fev. 2010

SORENSEN, IM. et al. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. **Diabetes**. Nova York, v. 61, n. 1, p. 175-178, jan. 2012

STRACHAN, DP. Hay fever, hygiene, and household size. **BMJ : British medical journal / British Medical Association**. Londres, v. 299, n. 6710, p. 1259-1260, nov. 1989

TAKIISHI, T. et al. Vitamin D and diabetes. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**. Philadelphia, v. 39, n. 2, p. 419-446, junho, 2010

UNGER, MD. et al. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone?. **Clinical nutrition : official journal of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition**. Edinburgh, v. 29, n. 6, p. 784-788, dez. 2010

VALDIVIELSO, JM. et al. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. **Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry**. Amsterdam, v. 371, n. 2, p. 1-12, set. 2006

VAN ETEN, E. et al. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**. Oxford, v. 91, n. 2, p. 93-101, out. 2005

WALL, JD. Et al. Assessing the performance of the haplotype block model of linkage disequilibrium. **American journal of human genetics**. Baltimore, v. 73, n. 3, p. 502-515, set. 2003

WANDSTRAT, A. et al. The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes. **Nature immunology**. Nova York, v.2, n.9, p.802-809, set, 2001

WANG, J. et al. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. **Nature genetics**. Londres, v. 48, n. 11, p. 1396-1406, nov. 2016

WANG, TT. et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. **The Journal of immunology : official journal of the American Association of Immunologists**. Baltimore, v. 173, n. 5, p. 2909-2912, set. 2004

WANG, TT. et al. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. **Molecular endocrinology**. Baltimore, v. 19, n. 11, p. 2685-2695, nov. 2005

WEISS, ST. Bacterial components plus vitamin D: the ultimate solution to the asthma (autoimmune disease) epidemic?. **The Journal of allergy and clinical immunology**. St. Louis, v. 127, n. 5, p. 1128-1130, maio, 2011

WEN, H. et al. Vitamin D, immunoregulation, and rheumatoid arthritis. **Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases**. Baltimore, v. 17, n. 2, p. 102-107, março, 2011

WÖHRLE, S. et al. FGF receptors control vitamin D and phosphate homeostasis by mediating renal FGF-23 signaling and regulating FGF-23 expression in bone. **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**. Nova York, v. 26, n. 10, p. 2486-2497, out. 2011

WU, S. et al. Vitamin D receptor negatively regulates bacterial-stimulated NF-kappaB activity in intestine. **The American journal of pathology**. Filadélfia, v. 177, n. 2, p. 686-697, agost. 2010

ZHANG, YG. et al. Tight junction *CLDN2* gene is a direct target of the vitamin D receptor. **Scientific reports**. Londres, v. 5, n. 106, p.32-43, julho, 2015

ZHU, J. et al. Differentiation of effector CD4 T cell populations (\*). **Annual review of immunology**. Palo Alto, v.28, n. 1, p. 445-489, jan. 2010